

Toksik epidermal nekroliz tanısı alan olgularımızın tedavi sonuçları

Results of treatment in our patients with toxic epidermal necrolysis

Mehmet Halil ÇELİKSOY¹, Recep SANCAK¹, Ayhan SÖĞÜT¹, Şükrü Nail GÜNER², Şükrü PAKSU³, Fadıl ÖZTÜRK¹

1 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Department of Pediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

2 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Department of Pediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University, Konya, Turkey

3 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Department of Pediatric Intensive Care, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

ÖZ

Giriş: Toksik epidermal nekroliz, nadir görülmesine rağmen mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek bir hastalıktır. Hastalığın mortalitesi yüksek olmasına rağmen, tedavisi günümüzde halen tartışmalıdır. Bu çalışmada hastanemizde toksik epidermal nekroliz nedeniyle izlenen hastaların tedavi sonuçları değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Toksik epidermal nekroliz tanısıyla hastanemizde Ocak 2011-Nisan 2013 yılları arasında karşılaştığımız çocuk hastaların verilen tedavilere cevapları dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: İki yıllık süre içinde toksik epidermal nekroliz tanısıyla beş çocuk olgu izlenmiştir. Olguların ortanca yaşı 9 yaş (en küçük: 2 yaş, en büyük: 15 yaş) olup, üç olgu erkekti. Üç olguda antikonvülzan kullanımı sonrası, bir olguda antibiyotik sonrası, bir olguda ise antihipertansif kullanımı sonrası toksik epidermal nekroliz tablosu gelişti. Üç olguda, beş gün süreyle 1 g/kg intravenöz immünglobulin (İVİG) ve 1 mg/kg/gün dozunda kortikosteroid tedavisi kombine olarak verilirken, iki olguda, beş gün süreyle 1 g/kg/gün dozunda İVİG tedavisi tek başına verildi. İki hastamızda

ABSTRACT

Objective: Toxic epidermal necrolysis is a rare disease that has very high mortality and morbidity. Despite the high mortality rate of the disease, treatment is still controversial today. In this study, we discussed the treatment of patients who were treated and followed up due to the toxic epidermal necrolysis in our hospital.

Materials and Methods: This is a study of children diagnosed as toxic epidermal necrolysis in our hospital between January 2011 and April 2013. We retrospectively analyzed response to the treatment.

Results: We followed five patients in this period with a clinical diagnosis of toxic epidermal necrolysis. The median age at diagnosis was nine years (min: 2, max: 15), and three of them were male. Toxic epidermal necrolysis occurred in three of the patients after the use of anticonvulsants, in one of the patients after use of antibiotic and in one of the patients after the use of antihypertensive. Three of the patients were given combination of intravenous immunoglobulin (IVIG) (1 g/kg) with corticosteroid (1 mg/kg/day), two of the patients only were given IVIG (1 g/kg/day). In two patients, corticosteroid therapy was given for five days. In one case who was given corticosteroid therapy for

kortikosteroid tedavisi beş gün verildi. Bir hastamızda ise, kortikosteroid tedavisi yedi gün verildi. Hastalığın mortalitesini gösteren SCORTEN'e göre daha şiddetli lezyonları olan bu olgunun izleminde gram-negatif sepsis gelişti. Özellikle antikonvülzan sonrası toksik epidermal nekroliz gelişen olguların daha ağır seyrettiği ve iyileşme sürelerinin daha uzun olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Hastalarımızın tamamında iyileşme gözlemlendi. Tek başına İVİG tedavisinin, kortikosteroid ve İVİG kombinasyonu tedavisiyle kıyaslandığında tedavi uygulamalarının sonuçları arasında fark görülmedi.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:15-19*)

Anahtar kelimeler: Toksik epidermal nekroliz, Lyell sendromu, ilaç aşırı duyarlılığı

Geliş Tarihi: 29/07/2013 • Kabul Ediliş Tarihi: 18/09/2013

GİRİŞ

Toksik epidermal nekroliz (TEN), ilaçlara bağlı gelişen şiddetli allerjik reaksiyonların en ağır formudur^[1]. İlk kez 1956 yılında Lyell tarafından tanımlanmıştır^[2]. Hastalık nadir görülür ve yıllık insidansı 2/1.000.000'dir^[3]. Erişkin dönemde kadınlarda 2:1 oranında daha sık görülürken, çocuklarda her iki cinsiyette de eşit sıklıkta görülür^[4]. Olguların %95'inden ilaçlar sorumludur^[5]. Etiyolojide çok sayıda ilaç suçlanmış olmakla birlikte sıklıkla, antikonvülzanlar, sülfonamidler, allopurinol, oksikam grubu nonsteroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ)'lar ve nevirapin kullanımıyla ilişkilidir. Ayrıca, *Mycobacterium pneumoniae* infeksiyonu ve aşından sonra meydana gelen olgular da bildirilmiştir^[6]. Hastalığın aynı klinik spektrumda yer alan hafif formu Stevens-Johnson sendromu (SJS) olarak kabul edilir. Buna göre; etkilenen vücut yüzeyi alanı %10'un altında ise SJS, %10-30 arası ise SJS/TEN overlap ve %30'un üzerinde ise TEN adı verilir^[7]. Suçlu ajanın hemen kesilmesi ve hastanın hızla bir yanık ünitesine sevk edilmesi tedavinin ana hatlarını oluşturur. Hastalar özel cilt bakımının yanında, sıvı dengesi, elektrolit bozuklukları, solunum fonksiyonu, beslenme, infeksiyonlar ve ağrı açısından dikkatle izlenmelidir. Günümüzde intravenöz immünglobulin (İVİG), tedavinin odak noktasını oluştururken, uzun süredir tedavide ilk basamak olarak kullanılan sistemik steroid-

seven days and with lesions more severe according to SCORTEN developed gram-negative sepsis in clinical follow. Especially patients developed toxic epidermal necrolysis after anticonvulsant showed more severe clinic and longer recovery period.

Conclusion: Improvement was observed in all patients. When only IVIG therapy compared to corticosteroid plus IVIG treatment, there were no superiority to each other.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:15-19*)

Key words: Toxic epidermal necrolysis, Lyell syndrome, drug hypersensitivity

Received: 29/07/2013 • Accepted: 18/09/2013

ler, artmış mortalite, sepsis ve uzamış hastanede yatış süresi ilişkilendirilmiştir^[6]. Bu yazıda TEN gelişen ve erken dönemde tanı konulduktan sonra, uygun tedaviyle tamamen iyileşen olguların tedavileri karşılaştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2011-Nisan 2013 yılları arasında hastanemiz çocuk allerji ve immünoloji kliniği tarafından TEN nedeniyle tedavi gören beş hasta, dosya bilgileri esas alınarak retrospektif olarak incelendi. TEN tanısı, Bastuji-Garin ve arkadaşları tarafından yapılan sınıflandırma sistemi göz önüne alınarak konuldu^[7]. Hastaların tümünde, epidermal ayrışma toplam vücut yüzeyinin %30'undan fazlaydı (Resim 1). Hastaların son üç haftadaki ilaç öyküleri alınarak, hastalıktan sorumlu olabilecek ilaçlar kaydedildi. Klinik değerlendirmede; vücut yüzey alanındaki ayrışma yüzdesi, komplikasyonlar, hastalığın seyri ve aldıkları tedaviler dosyalarına kaydedildi. Hastaların ağırlık derecesi Bastuji-Garin ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve hastalığın mortalitesini gösteren SCORTEN skorumuna göre yapıldı^[7]. Hastaların tamamı yoğun bakım ünitesinde izlendi. Tek başına İVİG ya da İVİG ile birlikte kortikosteroid tedavilerinin süresi ve dozuyla ilgili bilgiler dosya kayıtlarından elde edildi.



Resim 1. Olguların klinik görüntüleri.

BULGULAR

TEN tanısı alan beş hastanın üçü erkekti (%60). Hastaların yaş aralığı 2 ile 15 yaş arasında değişiyordu. Hastaların ortanca tanı yaşı 9 idi. İki (%40) hasta, antikonvülzan ve antibiyotik sonrası TEN tablosuna girerken, bir hastamızda tek başına antikonvülzan, bir hastamızda tek başına antibiyotik (%20), bir hastamızda antihipertansif (%20) sonrası TEN gelişti. Antikonvülzan sonrası TEN tablosuna giren hastalarda hastalık daha ağır seyretti ve komplikasyon gelişen bu hastalar daha uzun süre hastanede kaldı. İki

hastamıza 1 g/kg/gün dozunda beş gün süreyle sadece İVİG verilirken, iki hastamıza 1 g/kg/gün dozunda beş gün İVİG ile birlikte 1 mg/kg/gün dozunda beş gün kortikosteroid verildi (Tablo 1). Bir hastamızda tablonun ağır seyretmesi üzerine aynı dozlarla kortikosteroid tedavisi yedi gün verildi, ancak bu olgumuzda gram-negatif sepsis gelişti. Hastalarımızın tamamında iyileşme görülürken prognoz açısından tek başına İVİG ya da İVİG ile birlikte kortikosteroid verilmesi arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Hasta no	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Şüpheli ajan	Tedavi	Tedavi süresi (gün)	Komplikasyon	İyileşme (gün)
1	2	K	Sefalosporin	İVİG + KS	5	-	7
2	9	E	Fenitoin	İVİG	5	PNömoni	23
3	15	K	Nitroprussid	İVİG	5	-	12
4	9	E	Lamotrigin	İVİG + KS	7	Sepsis	28
5	9	E	Fenitoin	İVİG + KS	5	PNömoni	14

İVİG: İntravenöz immünglobulin, KS: Kortikosteroid.

TARTIŞMA

TEN, nadir görülen bir ilaç reaksiyonu olmasına rağmen mortalite oranı %30 gibi yüksek bir orandadır^[3]. Günümüzde standart bir tedavisi yoktur. Tetikleyen ilacın hemen kesilmesi mortaliteyi azaltır ve prognozu olumlu yönde etkiler^[8]. TEN tedavisi, geniş yanıkların tedavisine benzer ve farklı çalışmalarda hastaların yanık ünitesine erken transferinin morbidite ve mortaliteyi anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Erken transferle bakteremi, septisemi ve hastanede yatış süresi azalmıştır^[9]. Bu yüzden ağır olguların yoğun bakım ünitesinde veya yanık merkezinde takibi önerilmektedir^[10]. Olgularımızın tamamı yüksek mortalite riski göz önüne alınarak yoğun bakım ünitesinde izlenmiş olup, aldıkları ilaçlar kesildi.

Spesifik yara bakımı için bir fikir birliği yoktur ve birçok merkez yanık bakımı gibi tedavi etme eğilimi gösterir. Genellikle cansız epidermis acilen uzaklaştırılır ve yapışkan olmayan elbiseler giydirilir. Re-epitelizasyonu engellemek için elbiseler sık aralarla değiştirilir ve agresif yara debridmanından kaçınılır^[6].

Deri lezyonlarının tedavisi için bakır sülfat, gümüş-nitrat, gümüş-sülfadiazin kremi (sülfonamid içerdiğinden sülfonamid antibiyotiklerle çapraz reaksiyon gösterebilir) ve sentetik veya biyolojik materyallerle kaplama kullanılabilir^[9]. Hastalarımızın TEN tablosuna girmesine neden olan olası ilaçların hiçbiri sülfonamid içermiyordu ve üç olguda lokal yara bakımında gümüş-sülfadiazin kullanıldı. Ayrıca tüm hastalara stafillokoklara yönelik antibiyotikli krem, nemlendirici ve ıslak pansumanla cilt bakımı yapıldı ve iyi sonuçlar elde edildi.

Ancak, TEN ve yanıklar arasındaki çeşitli farklılıkları da unutmamak gerekir. TEN'de, yanıkların aksine sadece yüzeysel deri katmanları etkilenirken, sıvı, elektrolit ve enerji gereksinimleri yanıklara göre genellikle daha düşük kalır^[9]. Hiperkatabolik durumu düzeltmek için nütrisyonel destek gereklidir. Enteral beslenme erken başlanmalıdır ve parenteral beslenme, eğer enteral beslenme mümkün değilse verilmelidir^[6]. Hastalarımızın tamamında tedavi-

nin üçüncü gününden itibaren total parenteral nütrisyon başlandı ve oral alım başlayana kadar devam edildi.

TEN'de infeksiyonlar sık görülür ve yüksek oranda ölüm riski taşırlar. Genellikle, *Staphylococcus aureus*'u ve uzamış yatış sonrası psödomonasları içeren infeksiyonlar ortaya çıkar. Ampirik antibiyotik başlanması önerilmez^[6]. İki olgumuzda pnömoni gelişti ve her ikisi de klaritromisin 15 mg/kg/gün dozunda 10 gün süreyle tedavi edildi. Dört numaralı olgumuzda *Klebsiella pneumoniae* sepsisi gelişti. Hastanın lamotriginin dışında TEN tablosuna girmesine neden olan diğer şüpheli ajanlar penisilin ve klaritromisin olduğundan, siprofloksasin ve amikasin tedavisi başlandı. Dikkatimizi çeken bir diğer nokta, 2, 4 ve 5 numaralı olgularımızın SCORTEN'e göre daha ağır seyretmesi ve bu olguların hastanede daha uzun süre kalmalarıdır. Bu olguların ortak noktası, her üçünün de etyolojisinde antikonvülzanların bulunmasıdır. Ancak olgu sayımız az olduğundan, daha geniş serilerle bu gözlemimizin doğrulanması gerektiğine inanıyoruz.

Kortikosteroid tedavisi tartışmalı olmasına rağmen, epidermal kaybın henüz başlamadığı hastalığın erken safhalarında, örneğin; 48 saatten önce, yüksek dozlarda etkili olduğu bildirilmektedir^[6]. Randomize prospektif bir çalışmada, kortikosteroidlerin 48 saatten uzun süre kullanımında, infeksiyon oranında ve mortalite riskinde artışa neden olduğu, bunun dışında, uzun süreli hastanede yatışa da yol açtığı ileri sürülmektedir^[10]. Yakın geçmişte Avrupa'da yapılan retrospektif olgu kontrollü bir çalışmada ise steroid tedavisinden kaynaklanan herhangi bir mortalite artışı saptanmamıştır^[11]. Literatürde kortikosteroid tedavi dozu veya süresi konusunda henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. Olgularımız içinde, uzun süre (7 gün) kortikosteroid tedavisi alan dört numaralı olgumuzda *K. pneumoniae* sepsisi gelişti. Ancak, bu olgumuz diğerleriyle kıyaslandığında daha ağır klinik bulgulara sahipti.

İVİG, son zamanlarda TEN için tedavi seçeneklerinin temel dayanağı haline gelmiştir. İVİG

içerdiği anti-FAS antikolar veya diğer inhibitör antikolar yoluyla apoptozisi önleyebilir. Prins ve arkadaşlarının 48 TEN veya TEN-SJS overlap hastasının yer aldığı retrospektif bir çalışmasında, hastalara dört gün süreyle ortalama 0.7 g/kg/gün dozunda İVİG uygulanmış ve olguların %90'unda, 15 gün içinde düzelmeye görülerek sağ kalım %88 olarak bildirilmiştir^[12]. Yine, 2012 yılında 17 çalışmanın alındığı bir meta-analizde yüksek doz (total doz > 2 g/kg) İVİG alanlarda mortalite oranı %18.9 saptanırken, düşük doz (total doz < 2 g/kg) İVİG alanlarda mortalite oranı %50 olarak saptanmıştır. Ayrıca, yüksek doz İVİG tedavisinin pediatrik hastaların prognozu üzerinde, erişkinlere oranla daha olumlu etki yaptığı bildirilmiştir^[13]. Yapılan prospektif bir çalışmada ise, İVİG'in, mortalite ve epidermal ayrılmanın gidişatı veya re-epitelizasyonun hızı üzerine herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir^[14]. İki hastamıza, İVİG 1 g/kg/gün dozunda beş gün süreyle tek başına verilirken, diğer üç olguya, aynı doz ve süreyle kortikosteroidle kombine olarak verildi.

Son yıllarda yapılan bazı retrospektif incelemeler ise, İVİG ve kortikosteroidle yapılan kombine tedavinin, tek başına kortikosteroid tedavisine oranla mortalite açısından daha olumlu sonuçlar verdiğini göstermektedir^[15]. Yakın geçmişte, 281 hastayı içeren çok geniş kapsamlı retrospektif bir çalışmada, kortikosteroid veya immünglobulinle ayrı ayrı ya da kombine tedavi, tek başına destekleyici tedaviyle karşılaştırıldı. Destekleyici tedaviyle kıyaslandığında kortikosteroidler ve İVİG'in mortalite üzerine önemli bir etkisi bulunmadı^[11]. Üç olgumuza, İVİG ve kortikosteroid tedavisi kombine verildi ve tek başına İVİG alanlara oranla herhangi bir üstünlük gözlenmedi.

Sonuç olarak; yaygın deri döküntüsüyle giden ve hayatı tehdit eden bu hastalıkta henüz bir tedavinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Tedavinin odak noktasını oluşturan kortikosteroid ve yüksek doz intravenöz immünglobulin tedavisinin ayrı ayrı veya kombine olarak etkinliğini gösterebilmek için geniş çaplı randomize kontrolü prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;351:1417-20.
2. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68:355-61.
3. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006;55:9-16.
4. Prendiville JS, Hebert AA, Greenwald MJ, Esterly NB. Management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Pediatr* 1989;115:881-7.
5. Sharma VK, Sethuraman G. Adverse cutaneous reactions to drugs: an overview. *J Postgrad Med* 1996;42:15-22.
6. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *A J Am Acad Dermatol* 2012;66:995-1003.
7. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
8. Gerdtz B, Vloemans AF, Kreis RW. Toxic epidermal necrolysis: 15 years' experience in a Dutch burns centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:781-8.
9. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review. *Crit Care Med* 2011;39:1521-32.
10. Rappersberger K, Foedinger D. Treatment of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Dermatologic Therapy* 2002;15:397-408.
11. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:33-40.
12. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al.; TEN-IVIG Study Group. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003;139:26-32.
13. Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2012;167:424-32.
14. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective non-comparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003;139:33-6.
15. Zhu QY, Ma L, Luo XQ, Huang HY. Toxic epidermal necrolysis: performance of SCORTEN and the score-based comparison of the efficacy of corticosteroid therapy and intravenous immunoglobulin combined therapy in China. *J Burn Care Res* 2012;33:e295-308.